

Liečba agonistami GLP1-receptorov: kazuistiky

GLP-1 receptors treatment: case reports

Kamila Babjaková¹, Gabriela Hulinová², Zbynek Schroner³

¹Nemocnica AGEL Košice-Šaca a.s.

²Nemocnica AGEL Zvolen a.s.

³LF UPJŠ a SchronerMED, s.r. o. Košice

✉ **doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.** | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 30. 9. 2021

Prijaté po recenzii | Accepted 24. 10. 2021

Úvod

V posledných dvoch-troch rokoch došlo k významným zmenám v odporúčaniach a algoritmoch národných a medzinárodných odborných spoločností pre manažment hyperglykémie pri diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Prispeli k tomu hlavne výsledky veľkých randomizovaných na kardiovaskulárnu (KV) problematiku zameraných štúdií.

Podľa medzinárodných aj pripravovaných slovenských terapeutických odporúčaní (guidelines) majú agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) významné miesto v liečbe diabetes mellitus DM2T. Podľa Aktualizácie konsenzuálnej správy Americkkej diabetologickej asociácie (ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD), publikovanej v roku 2019, liečba touto skupinou farmák by mala byť indikovaná ako druhá línia po metformíne nielen u pacientov s prítomným aterosklerózou podmieneným kardiovaskulárnym ochorením (KVO), ale aj u pacientov s vysokým rizikom ich rozvoja (pacienti vo veku 55 rokov alebo starší s > 50 % stenózou koronárnej a karotickej artérie alebo artérie dolnej končatiny, hypertrofiou ľavej komory, eGFR < 60 ml/min alebo albuminúriou (na základe výsledkov štúdie REWIND). Podľa tejto aktualizácie z roku 2019 dulaglutid má na základe výsledkov štúdie REWIND najsilnejšie dôkazy pre použitie u pacientov v primárnej KV-prevencii v porovnaní s inými GLP1-RA. V tejto štúdii takmer 70 % pacientov nemalo KVO, čo zodpovedá štruktúre pacientov v bežnej diabetologickej praxi.

U vhodných vysokorizikových pacientov s DM2T sa má zvažiť prídanie GLP1-RA s dokázaným KV-benefitom, nezávisle od východiskovej, alebo individualizovanej cieľovej hodnoty HbA_{1c}.

Dôvodov, prečo majú v súčasnosti GLP1-RA také významné postavenie v liečbe DM2T je určite viac. Liečba

GLP1-RA vykazuje viaceré multiorgánové benefity. Medzi možné dôvody uprednostnenia tejto skupiny farmák možno zaradiť účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády), vplyv na hmotnosť (zníženie), KV-protektívitu, ochranu funkcie B-buniek, bezpečnosť (nízke riziko hypoglykémie, nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov), zníženie krvného tlaku, biomarkerov KV-rizika, markerov chronického subklinického zápalu [1–4].

Kazuistika 1

Dulaglutid v liečbe obéznej pacientky s obavou z injekčnej aplikácie

Demografické údaje pacienta

Vek: 72, pohlavie: žena

Anamnéza pacienta a terajšie ochorenie

Osobná anamnéza: U 72-ročnej pacientky bol diabetes mellitus 2. typu zistený vo veku 70 rokov (v roku 2019). V dobe diagnostikovania diabetes mellitus sa liečila na artériovú hypertenziu, dyslipidémiu a hyperurikémiu. Glykémia nalačno v čase diagnostikovania DM2T bola 6,1 mmol/l, glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}) bol 8,1 % (DCCT), C-peptid nalačno bol 1 180 pmol/l (v norme), protilátky proti glutamátdekarboxyláze boli negatívne. V čase diagnostikovania DM2T bola zistená aj subklinická hypotyreóza (TSH 6,75 mIU/l – norma do 4,94 mIU/l), BMI 36,9 kg/m² (telesná hmotnosť 98 kg, telesná výška 163 cm).

Rodinná anamnéza: Pacientka má pozitívnu rodinnú anamnézu na výskyt DM2T (44-ročný syn má DM2T).

Lieková anamnéza: Pri vstupnom vyšetrení bola indikovaná liečba metformínom v dávke 2 × 500 mg.

Endokrinológom bola zahájená substitučná liečba pre subklinickú hypotyreózu.

Priebeh ochorenia

- **06/2019** Pri prvej kontrole u nás bol zaznamenaný pokles HbA_{1c} na 7,4 % (DCCT), glykémia nalačno bola 5,1 mmol/l, dávka metformínu bola zvýšená posledný mesiac pred kontrolou pre hyperglykémie na 2 × 850 mg, hmotnosť ostala nezmenená. Pri kontrole bolo odporúčané navýšenie metformínu na 2 × 1 000 mg.
- **11/2019** Došlo k poklesu HbA_{1c} na 6,9 % (DCCT), hmotnosť ostala bez zmeny.
- **03/2020** Pri kontrole pretrvávala dobrá metabolická kompenzácia, HbA_{1c} bol 6,7 % (DCCT).
- **07/2020** Do ďalšej kontroly došlo k vzostupu telesnej hmotnosti o 2 kg, zhoršeniu HbA_{1c} na 7,9 % (DCCT), glykémia nalačno bola 6,3 mmol/l. Vzhľadom na obezitu ťažkého stupňa a platné indikačné obmedzenia boli zvolené lieky zo skupiny GLP1-RA, konkrétne dulaglutid.

Pacientka mala veľké obavy z injekčnej aplikácie. Po vysvetlení mechanizmu účinku, hmotnostného a kardiovaskulárneho benefitu a názornej ukážke aplikácie dulaglutidu pacientka s liečbou súhlasila, aplikáciu dulaglutidu zvládla napriek obavám bez problémov. **Po 3-mesačnom užívaní metformínu spolu s dulaglutidom došlo k poklesu telesnej hmotnosti o 4 kg, HbA_{1c} sa znížil na 6,7 % (DCCT), glykémia nalačno bola 4,8 mmol/l.** Tolerancia kombinovanej liečby (metformín + dulaglutid) bola dobrá, nevyskytli sa nežiaduce účinky počas liečby dulaglutidom.

Ďalšie 2 kontroly v roku 2021 (02/2021, 07/2021) potvrdili pretrvávanie optimálnej metabolickej kompenzácie, HbA_{1c} sa pohyboval na hodnotách 6,6–6,8 % (DCCT), došlo k ďalšiemu poklesu telesnej hmotnosti o 1 kg. Hmotnostný pokles pacientka vnímala veľmi pozitívne. Počas kombinovanej liečby sa nevyskytli hypoglykémie, došlo aj k zlepšeniu lipidového profilu.

Diskusia

Diabetes mellitus je chronické metabolické ochorenie, ktoré predstavuje závažný medicínsky a ekonomický problém. Je spojený s rizikom vzniku chronických komplikácií. V posledných rokoch diabetológia zaznamenala veľký rozvoj. Do praxe boli zavedené viaceré liekové skupiny. Od nových liekov sa očakáva nízke riziko hypoglykémie, kardiovaskulárna bezpečnosť a priaznivý vplyv na hmotnosť.

Záver

Kazuistika opisuje prípad 72-ročnej pacientky s DM2T, obezitou ťažkého stupňa, dyslipidémiou, artériovou hypertenziou a hyperurikémiou. Pridaním GLP1-RA dulaglutidu k liečbe metformínom došlo k zlepšeniu glykemickej kompenzácie, poklesu telesnej hmotnosti a prekonaniu strachu z injekčnej aplikácie liekov. Prečo dulaglutid? Dobrých dôvodov je viac! Hlavným dôvodom k výberu dulaglutidu boli KV-bezpečnosť a kardioprotektívny benefit, jednoduchá aplikácia (pacient nevidí ihlu), okamžitý účinok od prvej aplikácie bez potreby ďalšej titrácie, voľba lieku s pozitívnym vplyvom na telesnú hmotnosť. Liečba diabetes mellitus liekmi hmotnostne neutrálnymi, alebo optimálne redukujúcimi hmotnosť, je dôležitá v rámci komplexného manažmentu DM2T s obezitou. Znova sa potvrdzuje, že liečba DM2T musí byť pacientovi šitá na mieru.

Kazuistika 2

Vysoké kardiovaskulárne riziko predurčilo výber antidiabetickej liečby

Demografické údaje pacienta

Vek: 61, pohlavie: muž

Anamnéza pacienta a terajšie ochorenie

V apríli roku 2021 bol do našej ambulancie odoslaný pacient z internej ambulancie pre neuspokojivú kompenzáciu DM2T. 61-ročný muž bol na internej ambulancii sledovaný ako diabetik 2. typu už od roku 2018.

Osobná anamnéza: Po preštudovaní zdravotnej dokumentácie som zistila, že hraničné hodnoty glykémii mal už od roku 2015. Okrem diabetu sa liečil aj na artériovú hypertenziu, dyslipidémiu, hyperurikémiu. Pri svojej výške 182 cm vážil 106 kg a teda spadol do škály obezity 1. stupňa s BMI 32 kg/m².

Vstupné vyšetrenie: Vo vstupnom vyšetrení mal glykémii nalačno 8,5 mmol/l, glykovaný hemoglobín 8,6 % DCCT, hepatálne parametre v norme, lipidový profil uspokojivo kontrolovaný rosuvastatínom v chronickej medikácii.

Priebeh ochorenia

Čo sa týka antidiabetickej liečby, mal pacient odporúčaný metformín v dávke 2 000–3 000 mg na deň. Po dotaze na to, akým spôsobom, respektíve na základe čoho si teda volí nižšiu či vyššiu dávku, odpovedal – odhadom, podľa pocitu. Glukomer doma nemal, glykémie nemeral. Pri tomto našom prvom stretnutí sme sa obšírne venovali edukácii o strave a pohybe. Pacient zistil, že nesladiť cukrom nestačí, ani sem tam sa vyhnúť sladkostiam. Veľkou novinkou pre neho bolo

aj zistenie, čo to cukrovka vlastne je za ochorenie. Nie je to len o vyššom cukre v krvi a nič viac. Typicky z laického pohľadu tomuto ochoreniu neprikladal žiadnu váhu, keďže ho cukrovka nebolí.

Vysoké kardiovaskulárne riziko predurčilo voľbu lieku

Po zhodnotení rizikových faktorov (artériová hypertenzia, dyslipidémia a obezita) je zjavné, že pacient je vo veľmi vysokom KV-riziku. Rozhodujem sa preto pre intenzifikáciu liečby podľa súčasných odporúčaní, a to pridaním GPL1-RA dulaglutidu v primárnej prevencii KV-ochorení.

Edukácia a vysvetlenie benefitov modernej liečby

Po prvej edukačnej časti nášho sedenia som pacientovi vysvetlila, že má možnosť mať liečbu, ktorá ho môže chrániť napríklad pred srdcovým alebo mozgovým infarktom. Je ju síce potrebné aplikovať injekčne, avšak spôsob aplikácie je veľmi jednoduchý a bezbolestný. Aplikuje sa len raz do týždňa. Navyše ako skvelý bonus pri tejto liečbe schudne. Pacient ochotne súhlasil, prvú injekciu si pichol spolu so sestričkou hneď na našej ambulancii. Po mesiaci sme sa telefonicky spojili, bol bez gastrointestinálnych ťažkostí a v liečbe pokračoval.

Kontrola s príjemným prekvapením

Pri nasledujúcej kontrole v lete 2021 ma veľmi príjemne prekvapil. Už pri vstupných meraniach bolo jasné, že výrazne schudol, a to len za prvé 4 mesiace od začiatku užívania liečby! Z pôvodných 106 kg schudol na 91 kg, a tým sa posunul z obezity do pásma nadváhy. Ranná glykémia bola 5,4 mmol/l, glykovaný hemoglobín 5,2 % DCCT. Bol na liečbe metformínom 1 000 mg tbl 2 × denne a Trulicity 1,5 mg s.c. 1 × týždenne. Pri rozhovore mi povedal, že sa snažil dodržiavať odporúčania v stravovaní, o mnoho viac sa hýbal, chutilo mu jesť, ale sladkostiam sa vyhýbal.

Záver

Obaja sme boli s výsledkami veľmi spokojní. Je jasné, že na vynikajúcich výsledkoch má veľký spolupodiel nie len moderná liečba, ale aj dobre motivovaný a disciplinovaný pacient. Dôležitosť edukácie v našej práci je nepopierateľná. Pacient je motivovaný vlastnými výsledkami a spokojný aj s liečbou, ktorá mu ponúka niečo viac ako len vplyv na glykémiu. Verím, že mu toto rozhodnutie a kompliance k liečbe vydržia čo najdlhšie, že to budú roky, nie len mesiace.

Článok vyšiel s podporou spoločnosti Eli Lilly Slovakia, s.r.o. PP-LD-SK-0477.

Literatúra

1. Davies MJ, D Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487–493. Erratum for Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-er07>>.
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121–130. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63(2) :221–228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>>. Erratum in Correction to: Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63(8): 1667. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05151-2>>.